

ALKUVAIHEEN KUVANTAMISLÖYDÖKSET JA ENNUSTE OPTIKUSNEURIITISSA

Roope Tähtelä
Syventävien opintojen kirjallinen työ
Tampereen yliopisto
Lääketieteen ja biotieteiden tiedekunta
Elokuu 2017

Tampereen yliopisto

Lääketieteen ja biotieteiden tiedekunta
Neuroimmunologian tutkimusryhmä

ROOPE TÄHTELÄ: ALKUVAIHEEN KUVANTAMISLÖYDÖKSET JA ENNUSTE OPTIKUSNEURIITISSA

Kirjallinen työ, 23 s.

Ohjaaja: Kliininen opettaja Marja-Liisa Sumelahti

Elokuu 2017

Avainsanat: neurologia; kliinisesti eriytynyt oireyhtymä; MS-tauti; magneettikuva; toimintakyky; lääkitys; aktiivisuus

MS-tauti alkaa tavallisesti kliinisesti eriytyneenä oireyhtymänä (KEO), joista osa ei kuitenkaan etene MS-taudiksi. Optikusneuriitin on kuvattu olevan KEO:ista suhteellisen hyväennusteinen. Alkuvaiheen magneettikuvassa (MK) havaittujen muutosten runsauden on kuvattu ennustavan MS-taudin puhkeamista ja suurempaa toimintakyvyn laskua.

Tässä opinnäytetyössä selvitettiin alkuvaiheen MK:n ennusteellista merkitystä optikusneuriittipotilailla. Aineistona käytettiin TAYS neurologian poliklinikalla vuosina 1990–2010 hoidettuja optikusneuriittipotilaita ($n = 79$), joista 45 potilaalta oli vuonna 2010 määritelty toimintakyvyn lasku EDSS-asteikolla. Alkuvaiheen MK:t haettiin TAYS:n tietokannoista ja löydettiin 24 potilaalta. Tutkimukset oli tehty vuosina 2002–2010.

Tilastanalyysissä todettiin merkitsevä riippuvuus ≥ 10 T2-muutoksen sekä seurannassa asetetun MS-taudin diagnoosin välillä ($p = 0.036$). Pelkän T2-muutosten löytymisen ja diagnoosin välillä ei todettu riippuvuutta. ≥ 10 T2-muutoksen ja seurannassa aloitetun MS-taudin lääkityksen välillä todettiin suuntaa antava riippuvuus ($p = 0.092$), mutta riippuvuutta ei todettu tarkasteltaessa vain MS-taudin diagnoosin saaneita. ≥ 10 T2-muutosten ja vähintään kohtalaisen toimintakyvyn laskun ($EDSS \geq 3.0$) välillä ei todettu riippuvuutta.

Tulokset tukevat näkemystä siitä, että KEO-potilaista myös optikusneuriittipotilailla runsaat alkuvaiheen MK-löydökset ennustavat MS-taudin kehittymistä. Yhteyttä toimintakyvyn laskuun ei voitu osoittaa. Nykykriteereillä osa MS-taudeista voidaan todeta jo ensioireen yhteydessä. Immunomodulaatiivisilla lääkityksillä on osoitettu tehoa myös valikoitujen KEO-potilaiden MS-taudin siirtämisessä. Lisätutkimus aiheesta on tarpeen hoitojen kohdistamiseksi niistä hyötyville potilaille.

SISÄLLYS

1. JOHDANTO	1
1.1 MS-tauti ja kliinisesti eriytynyt oireyhtymä	1
1.2 MS-taudin diagnoosi ja hoito	1
1.3 KEO:n ennuste	4
1.4 Tutkimuksen tavoitteet	5
2. TUTKIMUSMETODI	5
2.1 Aineisto.....	5
2.2 Menetelmät.....	6
2.2.1 Muuttujat	6
2.2.2 Päätetapahtumat	6
2.2.3 Tilastollinen analyysi	6
3. TULOKSET	7
3.1 Aineiston kuvailu	7
3.2 Tilastollinen tarkastelu	9
4. POHDINTA	13
4.1 Löydökset	13
4.2 Aineiston piirteitä.....	13
4.3 Kvantamismenetelmä	16
4.4 MS-taudin kehittyvä kuva.....	17
4.4.1 Aktiivisuus ja eteneminen	17
4.4.2 NEDA – No Evidence of Disease Activity	17
4.4.3 Aggressiivinen MS-tauti.....	18
4.4.4. Tulevaisuuden hoidot.....	19
4.5 Jatkotutkimus	19
5. LÄHTEET	20

1. JOHDANTO

1.1 MS-tauti ja kliinisesti eriytynyt oireyhtymä

Multippeliskleroosi eli MS-tauti on keskushermoston autoimmuunisairaus, joka vaikuttaa pitkällä aikavälillä hermokudokseen keskushermoston eri osissa. Se on Suomen yleisin demyelinaatiosairaus sekä yleisin nuorten invalidisoiva keskushermoston sairaus. Sen esiintyvyydeksi on arvioitu n. 130 / 100 000 suomalaista, mutta esiintyvyys vaihtelee paikallisesti ja on mahdollisesti lisääntymässä. Naisilla ilmaantuvuus on miehiin verrattuna kaksinkertainen. MS-tauti todetaan tavallisesti 20–40-vuotiaana ja keskimäärin 30-vuotiaana. (Tienari 2016, MS-tauti: Käypä hoito -suositus, 2015).

MS-tauti alkaa yleensä akuuttina, monosymptomaattisena keskushermoston oireena, jota kutsutaan kliinisesti eriytyneeksi oireyhtymäksi (KEO). Monosymptomaattisessa KEO:ssa oireet paikantuvat yhteen keskushermoston alueeseen esimerkiksi selkäytimessä tai aivorungossa. Näköhermossa oireilevaa KEO:a kutsutaan optikusneuriitiksi. KEO on palautuva tila, ja osalle KEO-potilaista ei kehity seurannassa MS-tautia. Harvemmin KEO:n taustalta voidaan osoittaa muu keskushermoston sairaus kuin MS-tauti, kuten toinen demyelinoiva sairaus tai akuutti disseminoitunut enkefalomyeliitti. Jotkin hermoston sairaudet, kuten aivoverenkiertohäiriöt ja myasthenia gravis, voivat olla aiheuttava KEO:a muistuttavia oireita. (Ruutiainen & Tienari 2006)

MS-taudin oirekuva on monimuotoinen. Tyypillisiä oireita ovat esimerkiksi näön heikkeneminen, raajojen tai silmien halvausoireet, tuntohäiriöt, ataksia, virtsarakon tai suolen toiminnan häiriöt, huimaus, uupumus ja kognition ongelmat (Tienari 2016). MS-tauti jaetaan etenemistapumuksensa mukaan kolmeen alatyyppiin: Lähtökohtaisesti valtaosa on taudinkuvaltaan aaltomaisia (Relapsing-Remitting MS eli RRMS), jolloin potilaalla esiintyy pahenemisvaiheita. Pahenemisvaiheiden oireet riippuvat ilmaantuvien tulehduspesäkkeen sijainnista keskushermoston valkeassa aineessa. Pahenemisvaiheen ohittuessa oireet voivat palautua täydellisesti tai osittain, mutta toimintakyky pysyy vakaana pahenemisvaiheiden välillä. Suurimmalla osalla taudinkuva muuttuu seurannassa toissijaisesti eteneväksi (Secondary progressive MS eli SPMS), jolloin toimintakyky heikkenee myös pahenemisvaiheiden välillä. Harvinaisempaa on, että jo diagnoosivaiheessa todetaan ensisijaisesti etenevä MS-tauti (Primary progressive MS eli PPMS). (MS-tauti: Käypä hoito -suositus 2015.)

1.2 MS-taudin diagnoosi ja hoito

KEO-potilaan ensisijainen lisätutkimus on magneettikuvaus (MK). Magneettikuvantamislaitte muodostaa magneettikentän, jonka voimakkuus ilmoitetaan tesloina (T). Magneettikentässä olevia vety-ytimiä viritetään radiotaajuisilla säteilypulsseilla. Pulssin jälkeen ytimet relaxoituvat eli palaavat virittymättömään tilaan, jolloin ylimääräinen energia vapautuu sähkömagneettisena säteilynä, jonka voimakkuus ja kesto riippuvat kudoksen magneettisista ominaisuuksista. MK-laitte käyttää vapautuvaa energiaa signaalina. Kuvanmuodostusta varten voidaan määrittää erikseen relaxaation pitkäinen T1-komponentti ja poikittainen T2-komponentti. (Lammentausta 2016.) Gadolinium (Gd) on MK:ssa käytettävä varjoaine, joka vaikuttaa ympäröivän kudoksen magneettisiin ominaisuuksiin. Vaikutus näkyy parhaiten T1-painotteisissa kuvissa. Gadolinium-varjoaine ei läpäise tervettä veri-aivoestettä, ja sitä voidaan käyttää mm. tulehduksen havaitsemiseen. (Aronen ym. 2016.)

MK:lla voidaan T2-painotteisissa kuvissa osoittaa MS-taudille tyypillisiä muutoksia valkeassa aineessa oireilevalla alueella. Tulehduksellisesti aktiiviset muutokset voidaan osoittaa käyttämällä gadolinium-varjoainetta.

Toinen diagnoosia tukeva tutkimus on aivo-selkäydinnesteen laboratoriotutkimus, jossa voidaan osoittaa kohonnut immunoglobuliini-G-taso sekä oligoklonaaliset IgG-fraktiot keskushermoston tulehduksen merkinä.

Optikusneuriittipotilaalla näköärsyksen kulkua silmästä aivokuorelle mittaava herätepotentiaalitutkimus (Visual Evoked Potential eli VEP) voi olla hyödyllinen, varsinkin jos MK ei ole saatavilla tai se jää normaaliksi. (MS-tauti: Käypä hoito -suositus, 2015)

MS-taudin diagnostisina kriteereinä käytetään Suomessa McDonaldin vuonna 2010 uusittuja kriteerejä, jotka on esitelty taulukossa 1. Alkuperäiset McDonaldin kriteerit on julkaistu vuonna 2001, ja ne perustuivat aiemmin käytettyihin Barkhofin kriteereihin (McDonald ym. 2001). Uusittujen kriteerien mukaisesti tulee osoittaa kliinisesti tai kuvantamisella MS-taudille ominainen alueellinen ja ajallinen hajapesäkkeisyys. Kriteerien täyttyessä MS-tauti voidaan todeta jo ensioireen yhteydessä.

MS-taudille tyypillisinä MK-muutoksina pidetään periventrikulaarisesti, jukstakortikaalisesti, infratentoriaalisesti ja selkäytimessä sijaitsevia muutoksia. Aivorungon tai selkäytimen oireilevia muutoksia ei huomioida paikallista hajapesäkkeisyyttä arvioitaessa. Jotta MS-taudin diagnoosi ei viivästyisi, MS-taudin Käypä hoito suosittelee KEO:n jälkeen kliinistä ja MK-kontrollia 3–12 kuukauden kuluessa ensioireesta, tai mahdollisimman varhain, mikäli oireet ovat olleet vaikeita tai lisätutkimuksissa on todettu MS-tautiin viittaavia muutoksia. (MS-tauti: Käypä hoito -suositus, 2015)

MAGNIMS-työryhmä on vuonna 2016 julkaissut suosituksen muutoksista McDonaldin kriteereihin. Suositus käsittää mm. näköhermon muutosten lisäämisen MS-taudille tyypillisiin muutoksiin, jukstakortikaalisen alueen käsitteen laajentamista kortikaaliseksi/jukstakortikaaliseksi alueeksi sekä luopumista oireilevien ja ei-oireilevien leesioiden erottelusta hajapesäkkeisyyden osoittamisessa. (Filippi ym. 2016.)

MS-taudin oireiden aiheuttamaa toimintakyvyn laskua arvioidaan yleisesti EDSS-asteikolla (Expanded Disability Status Scale), josta osa on kuvattu taulukossa 2. MS-taudin on arvioitu lyhentävän eliniänodotetta n. 10 vuodella (Kingwell ym. 2012).

Taulukko 1. MS-taudin McDonaldin uusitut (2010) diagnostiset kriteerit (MS-tauti: Käypä hoito -suositus, 2015).

Kliiniset oireet ja löydökset	Tarvittavat tutkimuslöydökset tai uudet kliiniset oireet ja löydökset seurannassa
Kliinisesti varma MS-tauti <ul style="list-style-type: none">○ Vähintään kaksi oirejaksoa osoituksena ajallisesta hajapesäkkeisyydestä.○ Objektiiviset kliiniset löydökset vähintään kahdesta erillisestä keskushermoston vauriosta osoituksena paikallisesta hajapesäkkeisyydestä. Vaihtoehtoisesti yksi objektiivinen kliininen löydös sekä luotettava tieto	<ul style="list-style-type: none">○ Aina lisätutkimuksina MK ja selkäydinnestetutkimus. Jos nämä ovat normaalit, tehdään MS-taudin diagnoosi vain, jos ei oireille ei löydetä todennäköisempää diagnoosia.

aiemmasta kliinisestä löydöksestä MS-tautiin sopivan tapahtuman yhteydessä.	
<ul style="list-style-type: none"> ○ Vähintään kaksi oirejaksoa. ○ Objektiiviset kliiniset löydökset yhdestä keskushermoston vauriosta. 	Paikallisen hajapesäkkeisyyden osoittaminen yhdellä seuraavista <ul style="list-style-type: none"> ○ Vähintään yksi T2-muutos vähintään kahdella MS-taudille tyypillisellä alueella. ○ Kliinisesti todettu uusi oirejakso, jonka yhteydessä toiseen keskushermoston alueeseen viittaavat oireet.
<ul style="list-style-type: none"> ○ Yksi oirejakso. ○ Vähintään kaksi objektiiivista kliinistä löydöstä. 	Ajallisen hajapesäkkeisyyden osoittaminen yhdellä seuraavista <ul style="list-style-type: none"> ○ Samanaikaiset oireettomat Gd-tehostuvat ja tehostumattomat muutokset. ○ Yksi tai useampi uusi T2- tai Gd-tehostuva muutos ensivaiheen MK:aan verrattuna. ○ Kliinisesti todettu uusi oirejakso.
Kliinisesti eriytnyt oireyhtymä <ul style="list-style-type: none"> ○ Yksi oirejakso. ○ Objektiiivinen kliininen löydös yhdeltä keskushermoston alueelta. 	Paikallisen hajapesäkkeisyyden osoittaminen yhdellä seuraavista, <ul style="list-style-type: none"> ○ Vähintään yksi T2-muutos vähintään kahdella MS-taudille tyypillisellä alueella. ○ Kliinisesti todettu uusi oirejakso, jonka yhteydessä toisen keskushermoston alueen vaurioon viittaavat oireet. sekä ajallisen hajapesäkkeisyyden osoittaminen yhdellä seuraavista <ul style="list-style-type: none"> ○ Samanaikaiset oireettomat Gd-tehostuvat ja tehostumattomat muutokset. ○ Yksi tai useampi uusi T2- tai Gd-tehostuva muutos ensivaiheen MK:aan verrattuna. ○ Kliinisesti todettu uusi oirejakso.
PPMS-epäily <ul style="list-style-type: none"> ○ MS-tautiin viittaava vähittäinen neurologisten oireiden eteneminen. 	Oirekuvaltaan etenevä tauti yhden vuoden ajan aiempien tietojen perusteella tai seurannassa, minkä lisäksi 2–3 seuraavista <ul style="list-style-type: none"> ○ Paikallisen hajapesäkkeisyyden osoittaminen MK:lla ○ Ajallisen hajapesäkkeisyyden osoittaminen MK:lla ○ Positiivinen selkäydinnestelöydös.

Taulukko 2. Osa EDSS-asteikosta.

EDSS	Muutokset toimintakyvyssä
0.0	Normaali neurologinen tutkimus
1.5	Ei toimintakyvyn laskua. Lieviä muutoksia kahdessa tai useammassa toiminnossa
3.0	Kohtalainen toimintakyvyn lasku yhdessä toiminnossa tai lievä toimintakyvyn lasku 3–4 toiminnossa. Ei muutoksia kävelykyvyssä.
4.5	Pystyy kävelemään ilman apua 300 metriä. Kykenee työskentelemään päivän ajan. Kohtalaisen vaikea toimintakyvyn lasku.
5.0	Pystyy kävelemään ilman apua 200 metriä. Toimintakyvyn lasku haittaa päivittäisiä toimia.

6.0	Pystyy kävelemään 100 metriä käyttämällä hetkittäin tai toispuolisesti apuvälinettä (esim. kävelykeppi) sekä lepäämällä tarvittaessa.
8.0	Pystyy istumaan pyörätuolissa. Kykenee huolehtimaan henkilökohtaisista tarpeistaan. Kykenee käyttämään yläräajojaan.
9.0	Vuodepotilas. Pystyy kommunikoimaan ja syömään.
10.0	Kuolema MS-taudin vuoksi.

Merkittävästi näköä heikentävää optikusneuriittia sekä MS-taudin akuutteja toimintakykyä heikentäviä pahenemisvaiheita hoidetaan yleisesti suuriannoksella glukokortikoidihoidolla. Vaikeissa tapauksissa voidaan käyttää plasmanvaihtoa.

RRMS:n aktiivisuuden hillitsemiseen käytetään immunomodulatiivista lääkitystä, jonka vastetta seurataan kliinisesti ja MK:lla. (MS-tauti: Käypä hoito -suositus, 2015.) Tutkimusnäyttöä SPMS ja PPMS -tautimuotojen toimintakyvyn laskua hillitsevästä tehosta on todettu siponimodilla (Kappos ym. 2016) ja okrelitsumabilla. Yhdysvaltain elintarvike- ja lääkevirasto hyväksynyt okrelitsumabin ensimmäisenä lääkevalmisteena PPMS:n hoitoon maaliskuussa 2017 (www.fda.gov 2017).

1.3 KEO:n ennuste

KEO:n sairastaneella potilaalla riski MS-taudin puhkeamiseen on merkittävä tieto ennusteen ja seurannan kannalta. Useimmissa tutkimuksissa on seurattu potilaiden riskiä saada uusi, MS-taudin kliinisesti vahvistava pahenemisvaihe. Polmanin ym. (2008) mukaan n. puolelle KEO-potilaista kehittyi kliinisesti varma MS-tauti kahden vuoden seurannassa. Niillä KEO-potilailla, joilla on MK:ssa vähintään yksi MS-taudille tyypillinen muutos, on tutkimuksissa ilmaantunut kliinisesti varma MS-tauti 7 vuoden seurannassa 65 %:lle (Tintoré ym. 2006) ja 20 vuoden seurannassa 82 %:lle (Fisniku ym. 2008). McDonaldin kriteereillä MS-tauti todetaan huomattavasti herkemmin: Freedmanin ym. (2014) viisi tutkimusta käsittäneessä katsauksessa MS-tauti oli todettu kliinisesti 38–45 %:lla McDonaldin kriteereillä jopa 85 %:lla kahden vuoden seurannassa.

Alkuvaiheen MK:ssa havaittujen runsaiden muutosten on todettu olevan yhteydessä korkeampaan MS-taudin riskiin. Tintoré ym. (2015) ovat julkaisseet KEO-potilaiden ennustetekijöitä laajalti kartoittavan tutkimuksen, jossa kliinisen MS-taudin riski oli selvästi korkeampi niillä potilailla, joilla alkuvaiheen MK:ssa oli todettu ≥ 10 T2-muutosta. Kohonnut riski on kuvattu myös ≥ 9 muutoksen yhteydessä (Polman ym. 2008) sekä optikusneuriittipotilailla ≥ 3 muutoksen yhteydessä (Optic Neuritis Study Group 1997). Aivo-selkäydinnesteestä todettu lisääntynyt intratekaalinen IgG-synteesi on useissa tutkimuksissa liitetty suurempaan MS-taudin riskiin (Ghezzi ym. 1996, Polman ym. 2008, Tintoré ym. 2015).

Alkuvaiheen MK:lla on kuvattu ennusteellista merkitystä myös toimintakyvyn laskun suhteen. Poikkeavan kuvantamislöydöksen on todettu ennustavan sekä voimakkaampaa toimintakyvyn laskua että etenevää tautimuotoa 10 vuoden seurannassa (O’Riordan ym. 1998). Tintorén ym. (2015) mukaan ≥ 10 T2-muutosta ennustaa suurempaa toimintakyvyn laskua n. 6 vuoden seurannassa. Minneboon ym. (2004) mukaan erityisesti infratentoriaaliset muutokset altistavat toimintakyvyn laskulle pitkällä aikavälillä. Swantonin ym. (2009) mukaan muutosten sijainti selkäytimessä ennustaa korkeampaa toimintakyvyn laskua 6 vuoden seurannassa, mutta samalla todetaan muutosten määrän korreloivan heikosti toimintakyvyn laskuun. Tuloksia arvioidessa on huomioitava EDSS-asteikon taipumus painottaa kävelykykyä, jolloin pikkuaivojen ja selkäytimen oireet voivat korostua tuloksissa. MK-muutosten lisääntyminen ensimmäisen 5 vuoden aikana on

todettu ennustavan korkeampaa toimintakyvyn heikkenemistä pitkällä aikavälillä (Minneboo ym. 2004). Toisessa tutkimuksessa muutosten lisääntyminen alkutilanteeseen nähden erityisesti 5 vuoden kohdalla ennusti suurempaa toimintakyvyn laskua (Brex ym. 2002). Myös uusien muutosten gadolinium-tehostaisuus on liitetty korkeampaan toimintakyvyn laskuun 6 vuoden seurannassa (Swanton ym. 2009).

Kliinisesti eriytyneiden oireyhtymien joukossa optikusneuriitin on ajateltu olevan verrattain hyväennusteinen. Tintorén ym. (2005) mukaan optikusneuriitti etenee muita KEO:ja harvemmin MS-taudiksi, mikäli MK-muutoksia ei ollut todettavissa. Samansuuntaiseen tulokseen päädyttiin Tintorén ym. (2015) tutkimuksessa, jossa optikusneuriittipotilailla todettiin muita KEO-verrokkeja matalampi MS-taudin riski. Vaikka MK-muutokset on yhdistetty KEO-potilailla kohonneeseen MS-taudin riskiin, Optic Neuritis Study Groupin (2004) tutkimuksessa MK-muutosten löytyminen ei lisännyt MS-taudin riskiä 10 vuoden seurannassa. Kupersmithin ym. (2000) mukaan MK-löydökset eivät myöskään vaikuta optikusneuriitin paranemiseen. Sen sijaan Ghezzin ym. (2000) mukaan kolme muutosta tai enemmän MK:ssa ovat yhteydessä lyhyempiin oireettomiin aikoihin sekä korkeampaan pahenemisvaiheen riskiin. Optikusneuriitin jälkeen todettua MS-tautia on kuvailtu oirekuvaltaan pääasiassa lieväksi (Optic Neuritis Study Group 1997) ja näiden potilaiden toimintakyvyn laskun on todettu olevan hitaampaa (Tintoré ym. 2015), mutta myös päinvastaisia tuloksia on julkaistu (O’Riordan ym. 1998).

Lääkehoidoista beetainterferonilla ja glatirameeriasetaatilla on todettu olevan tehoa MS-taudin puhkeamisen siirtämisessä valikoiduilla KEO-potilailla. Beetainterferonihoidon on todettu siirtävän kliinisesti varman MS-taudin diagnoosia n. vuodella sekä vähentävän toimintakyvyn heikkenemistä lyhyellä aikavälillä (MS-tauti: Käypä hoito -suositus, 2015). CHAMPS-tutkimuksessa (2001) optikusneuriitin ensihoidon jälkeen aloitettu beetainterferonihoito pienensi 3 vuoden seurannassa riskiä saada MS-taudin diagnoosi sekä vähensi uusien MK-muutosten määrää ja aktiivisuutta 1.5 vuoden kuluttua. Glatirameeriasetaatti vähensi kliinisen MS-taudin riskiä 45 % kolmen vuoden seurannassa, kun potilaalla oli alkuvaiheessa todettu vähintään kaksi MK-muutosta (Comi ym. 2009).

Freedman ym. (2014) tarkastelivat neljää beetainterferonia ja yhtä glatirameeriasetaattia koskevaa kliinistä lääketutkimusta, joissa hoidon todettiin vähentävän sekä kliinisesti että McDonaldin kriteereillä todettavan MS-taudin ilmaantuvuutta kahden vuoden seurannassa, kun MK:ssa oli todettu ”hiljaisia” muutoksia. Tulosten perusteella tutkimusryhmä suositteli immunomodulatiivisten hoitojen aloittamista korkean riskin KEO-potilaille.

1.4 Tutkimuksen tavoitteet

Tämän tutkielman tavoitteena oli selvittää optikusneuriittipotilaan ensivaiheen aivojen MK-löydösten ennusteellista merkitystä.

2. TUTKIMUSMETODI

2.1 Aineisto

Tutkimusta varten on retrospektiivisesti kerätty TAYS neurologian poliklinikan tietokannoista näköhermoon kohdistuvaa optikusneuriittina ilmennyttyä kliinisesti eriytynyttä oireyhtymää sairastaneet potilaat vuosilta 1990–2010 (n = 79). Aineiston potilaalle oli tehty näköoireen selvittelynä aivojen MK. Tutkimusryhmä määritteli potilasasiakirjoista lopullinen diagnoosin (KEO, RRMS tai PPMS) sekä alkuvaiheen aivo-selkäydinneste- ja VEP-tutkimuksien tulokset. MS-taudin diagnoosin on asettanut kokenut klinikko ajankohtaisten kriteerien mukaisesti. Lisäksi kerättiin tiedot aloitetuista lääkityksistä, näiden aloitusajankohdista sekä aloituskäyntien yhteydessä todetusta toimintakyvystä. Ensioireen ajankohta oli määritelty päivän tarkkuudella 34 tapauksessa ja muissa vähintään vuoden tarkkuudella.

Kliinisesti kokenut neurologi määritteli potilailta MS-taudin toimintakyvyn laskun EDSS-asteikolla vuonna 2010. Osalta tutkittavista toimintakyky määriteltiin puhelinhaastattelun perusteella, mikä on todettu luotettavaksi tavaksi määrittää toimintakyky (Lechner-Scott ym. 2003). EDSS-pisteet pystyttiin määrittämään 49 potilaalla. Toimintakykyä määritettäessä seuranta-aika oli keskimäärin 10 vuotta ja vaihteli välillä 0–20 vuotta.

Potilaiden alkuvaiheen kuvantamistuloksia haettiin Tampereen yliopistollisen keskussairaalan sähköisistä tietokannoista vuonna 2013 ja löydettiin 24 potilaalta. Radiologian dosentti Prasun Dastidar ja LK Roope Tähtelä määrittivät kuvista erikseen hypointensiiviset T1-muutokset, hyperintensiiviset T2-muutokset sekä aktiiviset Gadolinium-tehosteiset muutokset jaettuna McDonaldin kriteereiden mukaisesti periventrikulaarisiin, jukstakortikaalisiin ja infratentoriaalisiin muutoksiin. Selkäydintä ei oltu tutkittu löydettyissä MK:ssa potilasmateriaalista johtuen. Radiologisesti todettavat sivuontelontulehdukseen sopivat löydökset huomioitiin.

2.2 Menetelmät

2.2.1 Muuttujat

Magneettikuvantamisen osalta muuttujaksi valittiin McDonaldin kriteereissä käytettyjen T2-muutosten määrä. Analyysiä varten tapaukset jaoteltiin vähäisempien 0–9 muutoksen ja runsaampien ≥ 10 muutoksen mukaan. Ennusteellisesti merkittävän muutosten määrän arvioimiseksi aineistoa tarkasteltiin myös jaottelella tapaukset 0, 1–9 ja ≥ 10 muutoksen sekä 0 ja ≥ 1 muutoksen mukaisesti. Aiemmassa kirjallisuudessa on myös käytetty jaottelua 1–3 ja 4–9 muutoksen välillä, jonka käyttöä rajoitti tässä selvityksessä pieni tutkimusaineisto.

2.2.2 Päätetapahtumat

Ensisijaiseksi ennustetta kuvaavaksi päätetapahtumaksi määriteltiin MS-taudin diagnoosi. Aineiston perusteella ei voitu eritellä, oliko diagnoosi tehty kliinisillä perusteilla tai McDonaldin tai Barkhofin kriteereitä käyttämällä. Toiseksi päätetapahtumaksi määriteltiin vähintään kohtalainen toimintakyvyn lasku EDSS-asteikolla ($EDSS \geq 3.0$) seuranta-ajan päättyessä. Vastaavaa toimintakyvyn laskun määritelmää on käytetty aiemmassa kirjallisuudessa (mm. Tintoré ym. 2015). Kolmanneksi päätetapahtumaksi määriteltiin MS-taudin lääkehoidon aloitus, joka merkitsee aktiivista MS-tautia.

2.2.3 Tilastollinen analyysi

Tilastollista riippuvuutta muuttujan ja päätetapahtumien välillä arvioitiin Fisherin tarkalla testillä (2-puoleisena). Nollahypoteesina oli riippumattomuus MK-muutosten ja päätetapahtumien välillä. Analyysissä käytettiin IBM® SPSS® Statistics 23 -ohjelmistoa.

3. TULOKSET

3.1 Aineiston kuvailu

Aineistoa kuvaavia lukuja on esitetty taulukossa 2. Aineiston 79 KEO-potilaasta enemmistö oli naisia (naisten suhde miehiin 2.4/1). MS-taudin diagnoosin saaneista naisia oli suhteessa 3.6/1. Raskauksia oli seuranta-aikana ollut 36 %:lla naispotilaista. Aineistossa ensioire- ja diagnoosi-ikä määriteltiin syntymä- ja tapahtumavuoden erotuksena. Ensioireikä vaihteli välillä 14–66 vuotta (keskiarvo 31.7 vuotta, mediaani 29 vuotta). Yli 30-vuotiaita oli alle 30-vuotiaisiin verrattuna tasaisessa suhteessa 1.0/1. Naisista 30 oli alle 30-vuotiaita ja 26 oli 30-vuotiaita tai vanhempia, kun miehillä vastaavat luvut olivat 10 ja 13 potilasta. Laskennallinen ikä MS-taudin diagnoosin yhteydessä vaihteli välillä 17–51 vuotta (keskiarvo 32.0 vuotta, mediaani 30 vuotta). 30-vuotiaita tai vanhempia oli enemmistö suhteessa 1.4/1. Naisista 26 oli alle 30-vuotiaita ja 23 oli 30-vuotiaita tai vanhempia, ja miehillä vastaavat luvut olivat 5 ja 6 potilasta.

Alkuvaiheen MK oli tehty saman kalenterivuoden kuluessa 42 %:lle vuonna 1990–1999 ilmenneistä tapauksista ja 86 %:lle vuosien 2000–2010 tapauksista. MS-taudin diagnoosi oli asetettu viimeistään seuraavan kalenterivuoden kuluessa 45 %:lle vuosien 1990–1999 tapauksista ja 67 %:lle vuosien 2000–2010 tapauksista. VEP oli tehty 25 %:lle potilaista, ja näistä 75 % oli tehty vuosien 1990–1999 potilaille. Aivo-selkäydinneste oli tutkittu 89 %:lta, ja 46 % tutkimuksista oli tehty vuosien 1990–1999 potilaille.

EDSS oli määritelty 45 potilaalta (57 %). Näistä 17:lla (38 % määritellyistä) todettiin vähintään kohtalainen toimintakyvyn lasku. Olemattoman tai lievän toimintakyvyn laskun joukossa naisia suhteessa 3.67:1 ja vähintään kohtalaisen toimintakyvyn laskun joukossa suhteessa 2.40:1. Tapauksista viidessä oli sairaskertomuksissa todettu vähintään kohtalainen toimintakyvyn lasku, mutta vuonna 2010 määritettäessä EDSS oli < 3.0 tai sitä ei voitu määrittää. Yhdessä tapauksista kertomuksessa mainittiin, että korkea EDSS-lukema oli todettu MS-taudin pahenemisvaiheen yhteydessä. Tämän vuoksi sairaskertomusmerkinnöissä todettua toimintakykyä ei pidetty tutkimuksen kannalta luotettavina. Neljässä tapauksessa, joissa EDSS-pisteet oli määritetty, oli seurannan lopussa diagnoosina KEO. Tapauksista jokaisessa EDSS oli < 3.0 (kolmessa 0.0 ja yhdessä 1.0). Kyseisille potilaille ei oltu aloitettu MS-taudin lääkityksiä. Nämä tapaukset on huomioitu erikseen tilastollisessa tarkastelussa.

Alkuvaiheen MK:t löydettiin 24 potilaalta. Löydetty tutkimukset oli tehty vuosina 2002–2010. Kaikista tehdyistä MK:ista oli käytettävissä T2-painotteinen tutkimus. Tutkimus oli tehty 8 tapauksessa 0.5 T laitteella, 1 tapauksessa 1 T laitteella, 13 tapauksessa 1.5 T laitteella ja 1 tapauksessa 3 T laitteella. Yhdessä tapauksessa laitteen magneettikentän vahvuutta ei voitu varmistaa. Ennen vuotta 2005 tehdyistä tutkimuksista (n = 11) oli 64 % tehty 0.5 T laitteella, T2-muutoksia havaittiin keskimäärin 82 %:lla, ja muutosten määrän keskiarvo oli 11 ja mediaani 7. Vuonna 2005 ja myöhemmin tehdyistä tutkimuksista (n = 13) oli 69 % tehty 1.5 T laitteella, T2-muutoksia löytyi 54 %:lta tutkituista, ja niiden määrän keskiarvo oli 23 ja mediaani 4.

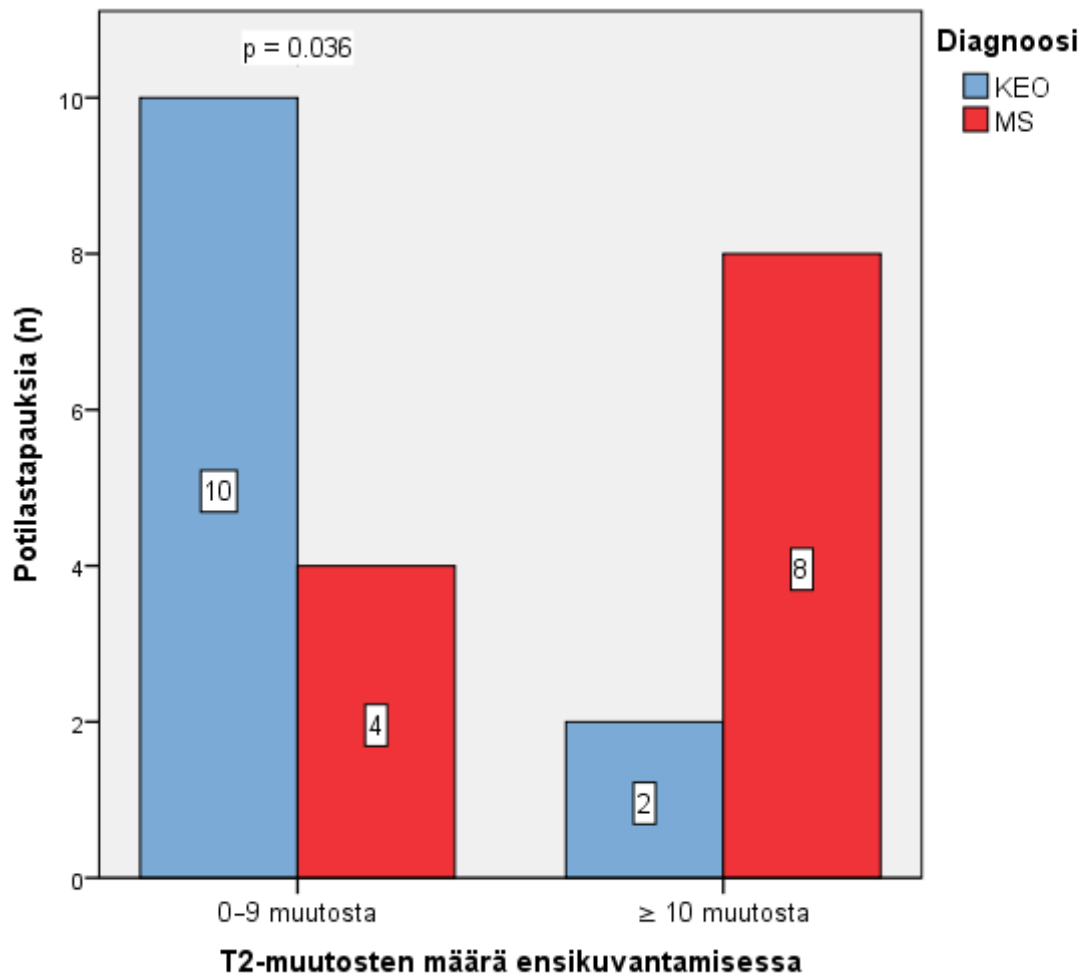
Taulukko 2. Aineistoa kuvaavia lukuja.

	Naiset	Miehet	Yhteensä
	56 (71 %)	23 (29 %)	79 (100 %)
Diagnoosi seuranta-ajan päättyessä			
KEO	17 (22 %)	12 (15 %)	29 (37 %)
MS	39 (49%)	11 (14 %)	50 (63 %)
Ensioireen ajankohta			
1990-1999	26 (33 %)	13 (16 %)	39 (49 %)
2000-2010	30 (38 %)	10 (13 %)	40 (51 %)
Ikä ensioireen yhteydessä			
alle 20 vuotta	7	2	9 (11 %)
20–29 vuotta	23	8	31 (39 %)
30–39 vuotta	17	4	21 (27 %)
40 vuotta tai yli	9	9	18 (23 %)
Ikä MS-diagnoosin yhteydessä			
alle 20 vuotta	3	0	3 (6 %)
20–29 vuotta	13	5	18 (36 %)
30–39 vuotta	16	2	18 (36 %)
40 vuotta tai yli	7	4	11 (22 %)
	39	11	50 (100 %)
Raskaudet			
Ei raskauksia	36 (64 %)		
1 raskaus	13 (23 %)		
2 tai useampia raskauksia	7 (13 %)		
	56 (100 %)		
Aika ensioireesta MS-taudin diagnoosiin (ensioire 1990-1999)			
Samana kalenterivuotena	5	1	6 (24 %)
Seuraavana kalenterivuotena	3	1	4 (16 %)
Myöhemmin	8	7	15 (60 %)
	16	9	25 (100 %)
Aika ensioireesta MS-taudin diagnoosiin (ensioire 2000-2010)			
Samana kalenterivuotena	6	0	6 (24 %)
Seuraavana kalenterivuotena	10	0	10 (40 %)
Myöhemmin	7	2	9 (36 %)
	23	2	25 (100 %)
Aika ensioireen ja MK:n välillä (ensioire 1990-1999)			
Samana kalenterivuotena	8	5	13 (42 %)
Seuraavana vuotena tai myöhemmin	12	6	18 (58 %)
	20	11	31 (100 %)
Aika ensioireen ja MK:n välillä (ensioire 2000-2010)			
Samana kalenterivuotena	22	8	30 (86 %)
Seuraavana kalenterivuotena	5	0	5 (14 %)
Myöhemmin	27	8	35 (100 %)
VEP			
Normaali	3 (15 %)	1 (5 %)	4 (20 %)
Poikkeava	14 (70 %)	2 (10 %)	16 (80 %)
	17 (85 %)	3 (15 %)	20 (100 %)
Aivo-selkäydinnesteen tutkimus			

Normaali	10 (14 %)	6 (9 %)	16 (23 %)
Poikkeava	42 (60 %)	12 (17 %)	54 (77 %)
	52 (74 %)	18 (26 %)	70 (100 %)
EDSS vuonna 2010			
< 3	22 (49 %)	6 (13 %)	28 (62 %)
≥ 3	12 (27 %)	5 (11 %)	17 (38 %)
	34 (76 %)	11 (24 %)	45 (100 %)
EDSS < 3 -potilaat jaoteltuna potilaan ensioireiän mukaan			
alle 20 vuotta	4	0	4 (14 %)
20–29 vuotta	7	3	10 (36 %)
30–39 vuotta	10	1	11 (39 %)
40 vuotta tai yli	1	2	3 (11 %)
	22	6	28 (100 %)
EDSS ≥ 3 -potilaat jaoteltuna potilaan ensioireiän mukaan			
alle 20 vuotta	2	1	3 (18 %)
20–29 vuotta	6	2	8 (47 %)
30–39 vuotta	3	0	3 (18 %)
40 vuotta tai yli	1	2	3 (18 %)
	12	5	17 (100 %)
EDSS < 3 -potilaat jaoteltuna potilaan diagnoosi-ikäen mukaan			
alle 20 vuotta	2	0	2 (8 %)
20–29 vuotta	6	3	9 (38 %)
30–39 vuotta	8	0	8 (33 %)
40 vuotta tai yli	4	1	5 (21 %)
	20	4	24 (100 %)
EDSS ≥ 3 -potilaat jaoteltuna potilaan diagnoosi-ikäen mukaan			
alle 20 vuotta	0	0	0 (0 %)
20–29 vuotta	4	1	5 (29 %)
30–39 vuotta	6	2	8 (47 %)
40 vuotta tai yli	2	2	4 (24 %)
	12	5	17 (100 %)
MS-taudin lääkitys aloitettu			
Kyllä	30 (38 %)	9 (11 %)	39 (49 %)
Ei	26 (33 %)	14 (18 %)	40 (51 %)
	56 (71 %)	23 (29 %)	79 (100 %)

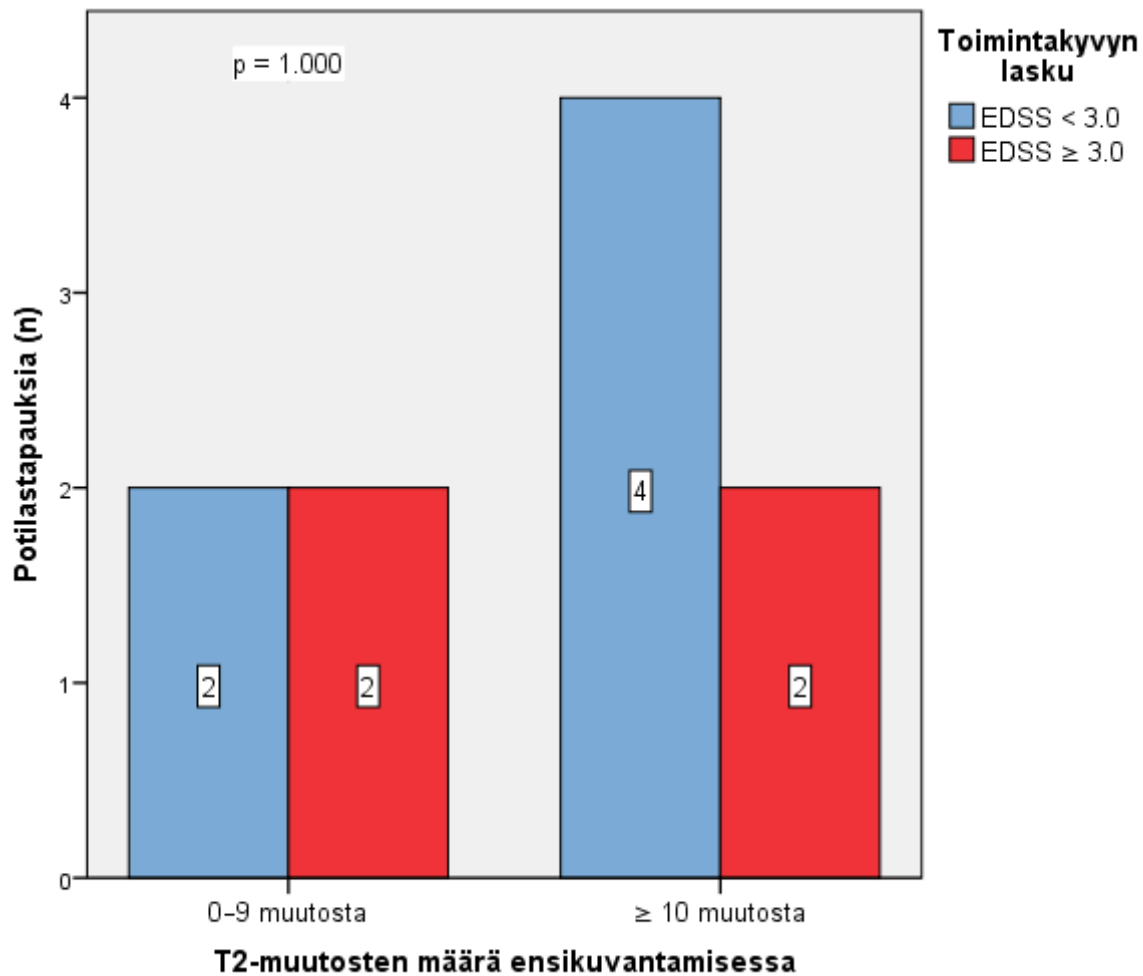
3.2 Tilastollinen tarkastelu

MK-tulkinta sekä diagnoosi vuonna 2010 voitiin määrittää 24 tutkittavalta. Fisherin tarkalla testillä todettiin tilastollisesti merkitsevä riippuvuus ≥ 10 T2-muutoksen sekä MS-taudin diagnoosin välillä ($p = 0.036$).



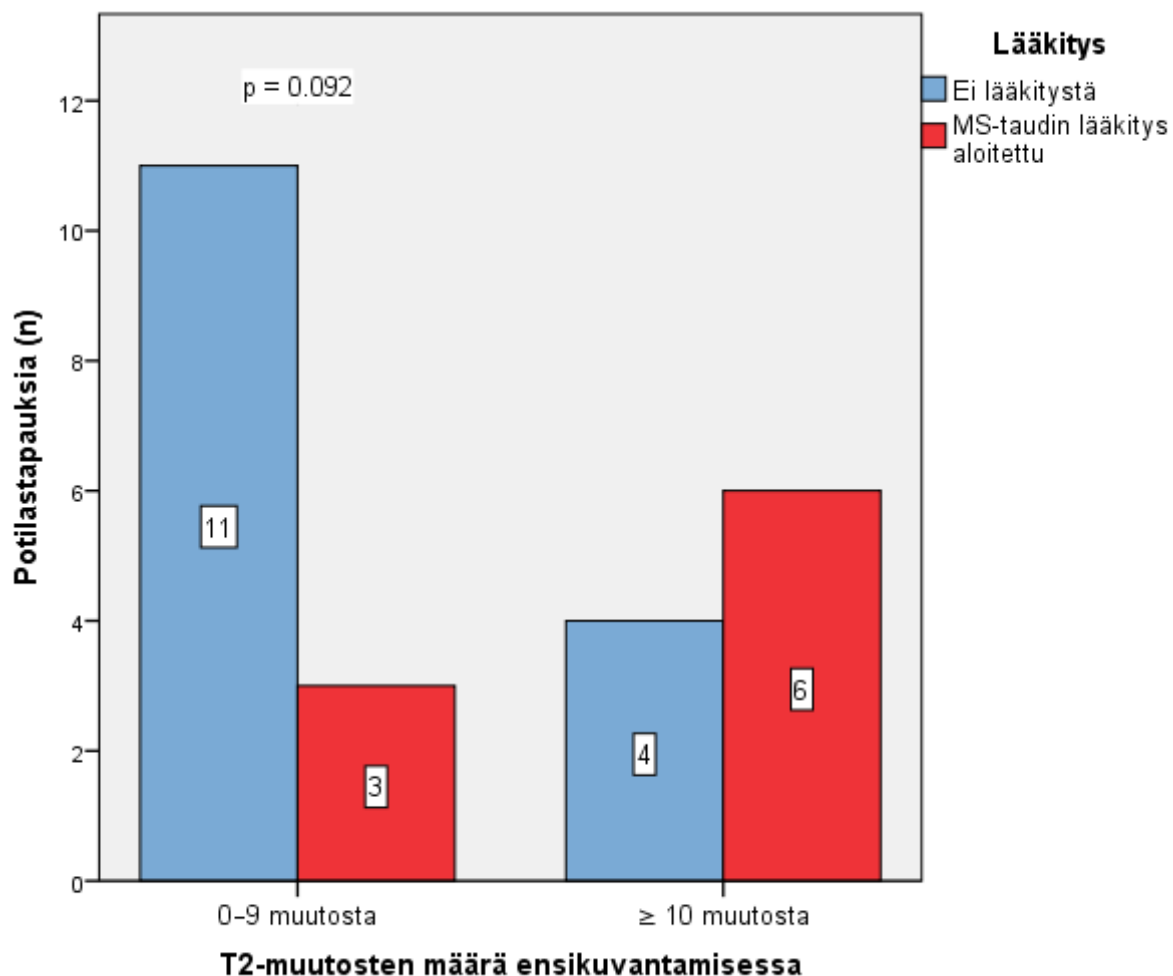
Kuvaaja 1. MS-taudin ilmentyminen suhteessa alkuvaiheen T2-muutosten määrään.

MK-tulkinta sekä EDSS-pisteet vuonna 2010 voitiin määrittää 10 tutkittavalta, joista 9:llä oli todettu MS-tauti. Fisherin tarkalla testillä ei voitu osoittaa tilastollista riippuvuutta näiden välillä ($p = 1.000$). Tilastollista riippuvuutta ei todettu siinääkään tapauksessa, että joukossa ollut KEO-tapaus rajattiin analyysin ulkopuolelle ($p = 0.524$).



Kuvaaja 2. Taudin etenemistä kuvaava toimintakyvyn lasku suhteessa alkuvaiheen T2-muutosten määrään. (EDSS < 3.0 = ei laskua tai lievä lasku. EDSS ≥ 3 = vähintään kohtalainen lasku.)

MK-tulkinta sekä aloitetut lääkitykset voitiin määrittää 24 tutkittavalta. Fisherin tarkalla testillä todettiin suuntaa antava tilastollinen riippuvuus ≥ 10 T2-muutoksen sekä aktiivista MS-tautia merkitsevän MS-taudin lääkityksen välillä ($p = 0.092$). Riippuvuutta ei todettu, kun joukosta rajattiin pois ne potilaat, joilla ei ollut asetettu MS-taudin diagnoosia ($n = 12$, $p = 1.000$).



Kuvaaja 3. Potilaiden, joille oli seuranta-aikana aloitettu aktiivista MS-tautia merkitsevä lääkitys, määrä suhteessa alkuvaiheen T2-muutosten määrään.

Käytettäessä jaottelua 0, 1–9 ja ≥ 10 T2-muutoksen välillä todettiin suuntaa antava tilastollinen riippuvuus T2-muutosten ja MS-taudin diagnoosin välillä ($p = 0.067$). Tällä jaottelulla ei voitu osoittaa riippuvuutta T2-muutosten määrän ja toimintakyvyn laskun ($p = 0.714$) tai MS-taudin lääkityksen osalta ($p = 0.157$). KEO-potilaiden rajaaminen aineistosta ei paljastanut riippuvuutta merkitsevyyttä toimintakyvyn laskun ($p = 1.000$) tai MS-taudin lääkityksen ($p = 0.286$) osalta.

Käytettäessä jaottelua 0 ja ≥ 1 muutoksen välillä tilastollista riippuvuutta ei voitu osoittaa yhdenkään päätetapahtuman osalta. KEO-potilaiden rajaaminen aineistosta ei muuttanut tätä tulosta.

Taulukko 3. Tutkimuksen päätetapahtumat jaoteltuna T2-löydösten mukaan.

T2-muutokset	0	1–9	≥ 10
Tapauksia	8	6	10
Diagnoosi			
MS-tauti	2	2	8
KEO	6	4	2
Toimintakyky			
EDSS < 3.0	1	1	4
EDSS ≥ 3.0	0	2	2
Lääkehoito			

Ei MS-taudin lääkityksiä	6	5	4
Lääkitys MS-tautiin	2	1	6

4. POHDINTA

4.1 Löydökset

Tässä opinnäytetyössä esitetyt tulokset tukevat aiempaa näkemystä siitä, että KEO-potilaista myös optikusneuriittipotilaiden alkuvaiheen MK-löydöksiä voidaan hyödyntää arvioitaessa potilaan ennustetta. Tilastollisen arvion perusteella ainakin vähintään 10 T2-muutosta lisää riskiä saada seurannassa MS-taudin diagnoosi. Toisaalta todetaan, että vähäiset MK-muutokset tai niiden puuttuminen alkuvaiheessa eivät poissulje MS-taudin kehittymistä, sillä kahdella MS-taudin diagnoosin saaneella ei neuroradiologin arvion mukaan näkynyt T2- tai T1-muutoksia alkuvaiheen 1.5 T MK:ssa. Aineiston perusteella ei voida ehdottaa T2-muutosten määrälle rajaa, jonka ylittyessä MS-taudin kehittyminen olisi varmaa.

Niiden tutkittavien joukossa, joilla todettiin alkuvaiheessa ≥ 10 T2-muutosta, oli tutkimusjakson loppuun mennessä verrokkeihin nähden kaksinkertainen määrä MS-taudin lääkityksen saaneita, ja näiden muuttujien välillä todettiin suuntaa antava tilastollinen riippuvuus. Tarkasteltaessa ainoastaan niitä potilaita, joilla todettiin MS-tauti, ei alkuvaiheen T2-muutosten ja aloitettujen lääkitysten välillä havaittu tilastollista yhteyttä. Tämä voi selittyä sillä, korkeampi riski sairastua aktiiviseen MS-tautiin selittyy korkeammalla riskillä sairastua MS-tautiin ylipäänsä.

T2-muutosten löytyminen ei vääjäämättä ennustanut MS-taudin kehittymistä, sillä KEO-ryhmään päätyneistä kuudella nähtiin olleen T2-muutoksia. Suurin määrä oli 19 T2-muutosta, mutta kyseisellä potilaalla seuranta-aika oli jäänyt varsin lyhyeksi, sillä ensioire ja kuvantaminen tapahtuivat joulukuussa 2009. Viiden vuoden seuranta-aika täyttyi kahdessa KEO:ksi jääneessä tapauksessa, joilla todettiin olleen T2-muutoksia (ensioireet 2002 ja 2004, 3 ja 7 muutosta). Kaikkia tuloksia arvioitaessa tulee kuitenkin huomioida, että lopullinen MS-tautiin sairastuvien osuus aineistossa kuitenkin väistämättä kuvattua suurempi, koska MS-taudin puhkeamiseen voi kulua

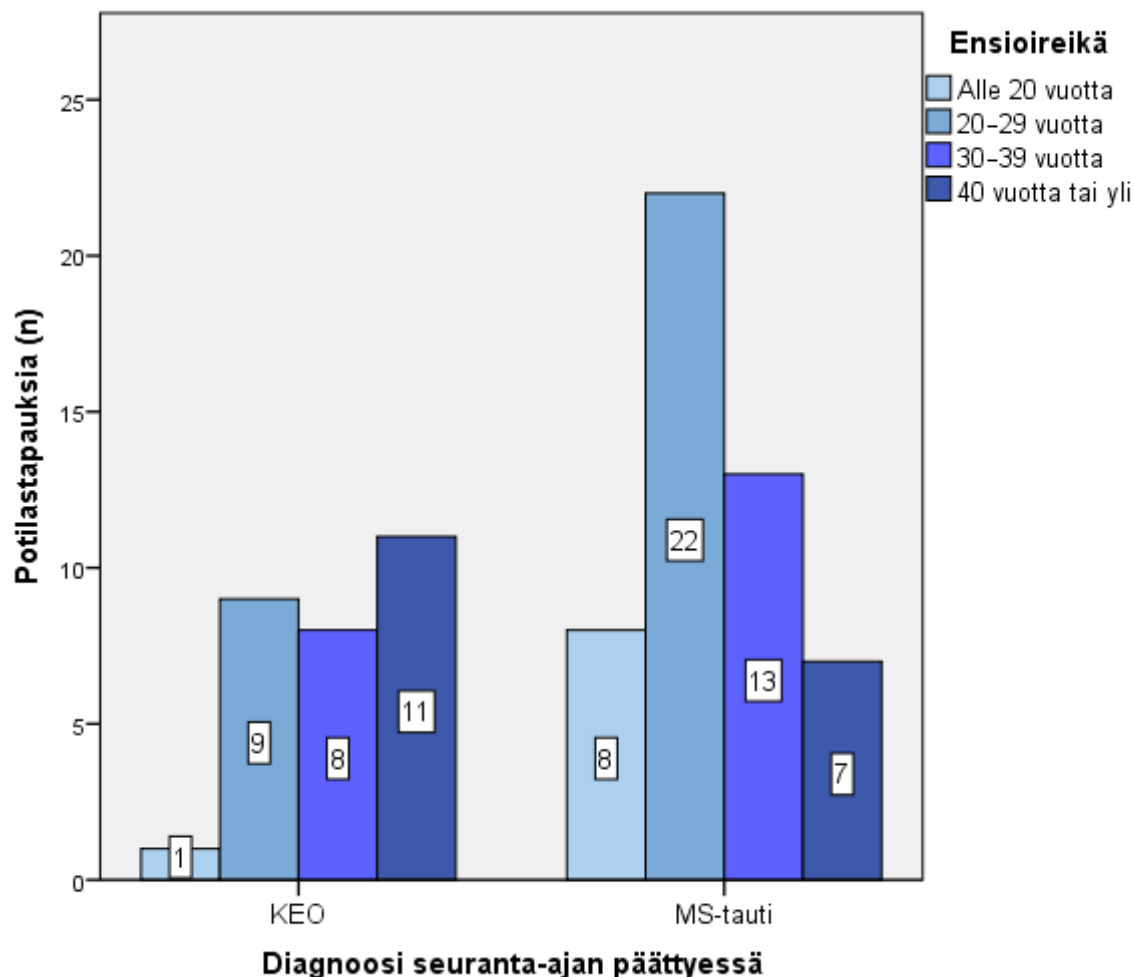
4.2 Aineiston piirteitä

Aineiston KEO-potilaiden sukupuolijakauma noudattaa aiemmin kuvattua n. kaksinkertaista sairastumisriskiä naisilla (Dobson ym. 2012). Sen sijaan MS-taudin diagnoosin saaneissa naisten osuus ylitti aiemmin kuvatun 2–3-kertaisen esiintyvyyden (Sumelahti ym. 2000, Koch-Henriksen & Sørensen 2010). Tämä voi osittain selittyä naisilla kuvattuun korkeampaan riskiin MS-taudin kehittymiseen KEO:n jälkeen, minkä osalta aiempi tutkimusnäyttö on kuitenkin ristiriitaista (Dobson ym. 2012, Tintoré ym. 2015).

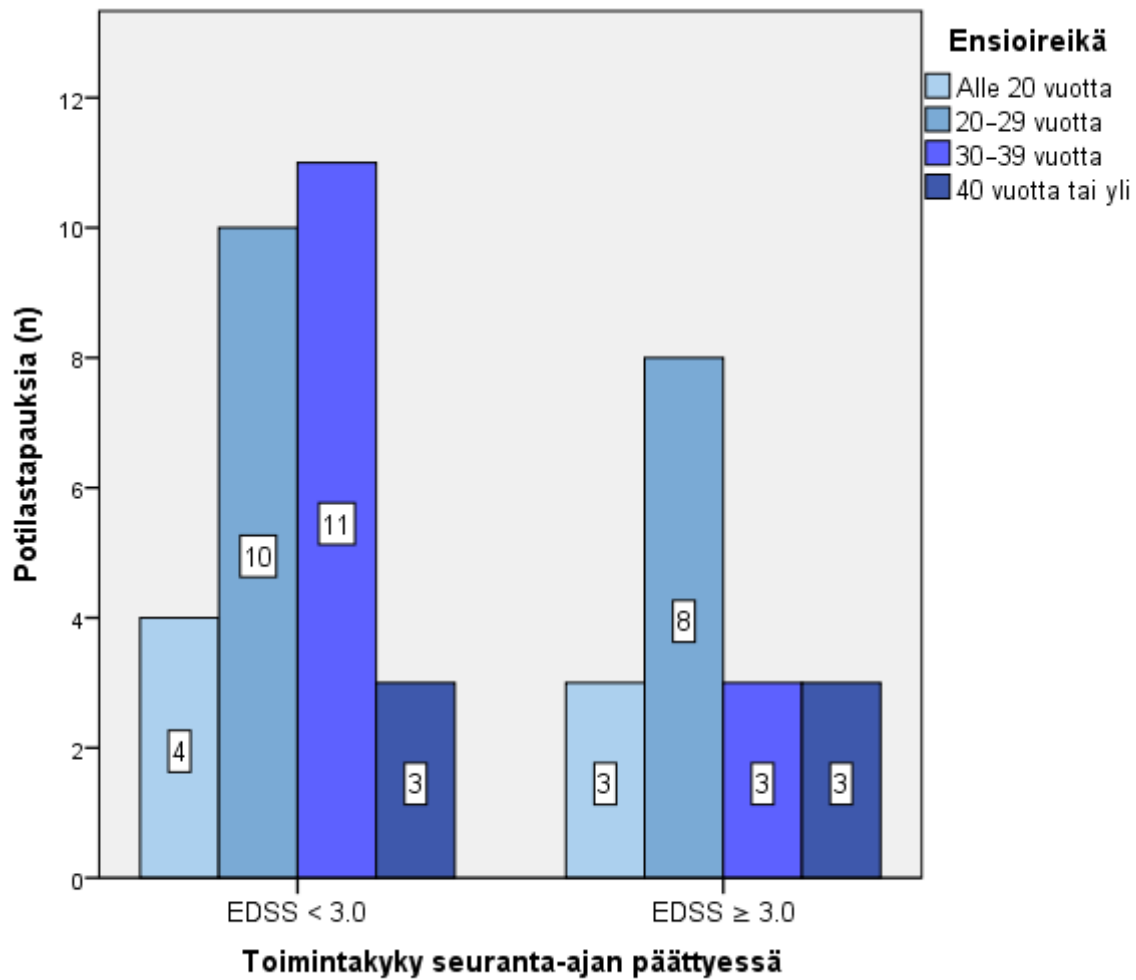
Aineiston sairastumisikä noudattaa melko tarkalleen aiemmin kuvattua 30 ikävuoden keskimääräistä sairastumisikää. MS-taudin diagnoosi-ikä suhteen havaittiin 30-vuotiailla ja vanhemmilla olevan lievä enemmistö. Sairastumisiän merkitystä voidaan tarkastella mm. Tintorén

14
ym. (2015) katsauksen valossa: Nuoremmilla potilailla oli korkeampi riski saada uusi pahenemisvaihe verrattuna 40–49-vuotiaisiin, mutta heillä oli myös pienempi riski toimintakyvyn

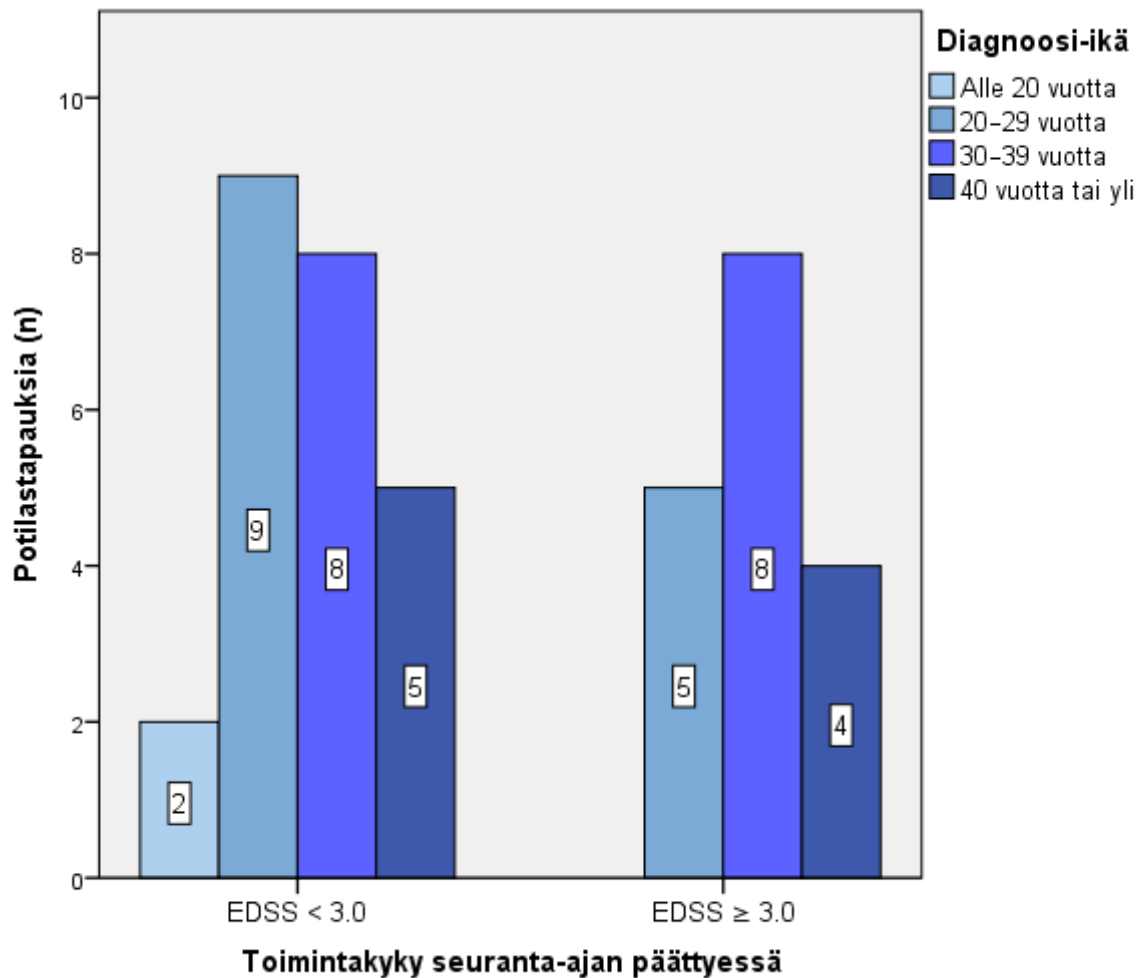
laskuun ($EDSS \geq 3.0$). Vastaavasti Scottin & Schramken (2010) tutkimuksessa yli 40 vuoden iässä sairastuneilla oli suurempi riski toimintakyvyn laskuun ($EDSS \geq 3.0$ tai ≥ 6.0) viiden vuoden seurannassa. Tässä aineistossa havaitut erot potilaiden ikäjakaumassa eri diagnoosien ja toimintakyvyn laskun ryhmissä on esitelty kuvaajissa 4–6. Jakaumat vaikuttavat tukevan aiemmissa tutkimuksissa havaittua ensioireiän vaikutusta MS-taudin riskiin, mutta toimintakyvyn laskun osalta vaikutus ei ole yhtä selvä. Näiden muuttujien syvällisempi tarkastelu jää kuitenkin opinnäytetyön kysymyksenasettelun ulkopuolelle.



Kuvaaja 4. Ensioireiän jakauma KEO- ja MS-ryhmissä.



Kuvaaja 5. Ensioireiän jakauma enintään lievän toimintakyvyn laskun ($EDSS < 3.0$) ja vähintään kohtalaisen laskun ($EDSS \geq 3.0$) joukoissa.



Kuvaaja 6. Diagnoosi-ikä jakauma enintään lievän toimintakyvyn laskun ($EDSS < 3.0$) ja vähintään kohtalaisen laskun ($EDSS \geq 3.0$) joukoissa.

Aineistossa havaittiin 2000-luvulla selvä lyheneminen ensioireen ja alkuvaiheen MK-tutkimuksen välisessä viiveessä. Muutokseen lienevät vaikuttaneet MK:n parempi saatavuus sekä kliinisen työn kehitys.

4.3 Kuvantamismenetelmä

Tutkimukseen liittyy kuvantamisteknologian nopeasta kehityksestä johtuvia heikkouksia, mikä vaikeuttaa aineiston sisäistä vertailua. Havaittujen MK-muutosten määrä riippuu osaltaan MK-tutkimuksen laadusta, johon vaikuttaa mm. laitteen tuottaman magneettikentän voimakkuus. Tutkimuksissa on mm. osoitettu 3 T tutkimusten tuottavan enemmän ja suurikokoisempia muutoksia 1.5 T tutkimuksiin verrattuna (Di Perri ym. 2009, Wood ym. 2011). Kappaleessa 3.1 aineistoa on tarkasteltu vuotta 2005 edeltäviin sekä vuonna 2005 ja myöhemmin tehtyihin tutkimuksiin jaoteltuna heikkouden arvioimiseksi. Käytetyn magneettikentän voimakkuuden perusteella todetaan 2000-luvulla tapahtuneen selvää edistystä kuvantamistekniikassa. Vuonna 2005 ja myöhemmin muutoksia on todettu lukumääräisesti enemmän yhtä tutkimusta kohden. Tämä selittynee voimakkaamman magneettikentän mahdollistamalla paremmalla resoluutiolla, joka paljastaa aiempaa pienemmät muutokset. Paradoksaalisesti 2005 ja tämän jälkeen tehdyissä tutkimuksissa positiivisia tuloksia tuottaneiden tutkimusten osuus on kuitenkin pienempi. Tämän perusteella voisi ajatella, että teknologian kehitys näkyisi korkeamman herkkyyden sijaan tutkimuksen tarkkuuden parantumisena.

MK:t pystyttiin valitettavasti tulkitsemaan vain pienestä osasta huolellisesti kerättyä joukkoa. Osalla potilaista MK:t olisi todennäköisesti saatavina tulosteina Tampereen yliopistollisen sairaalan arkistoissa. Näiden tutkiminen samassa aineistossa myöhempien digitaalisten tutkimusten kanssa on kuitenkin ongelmallista, eikä niitä tutkittu tämän opinnäytetyön puitteissa.

MK-tutkimusten tulkinnessa on huomioitava tulkitsijakohtainen subjektiivinen tekijä sekä inhimillinen tekijä. Pääasiallisena tulkitsijana toimi tässä opinnäytetyössä kokenut neuroradiologi. Tutkimuksen tulkinnessa aiheutuvaa harhaa vähennettiin jaotteleamalla aineistoa MK-muutosten määrän mukaan, jolloin vähäiset vaihtelut havaittujen muutosten määrässä vaikuttavat vähemmän tilastollisiin tuloksiin ja esitettyihin johtopäätöksiin.

Saatujen tulosten yleistettävyyttä heikentää se, että osa tutkimuksista on tehty julkaisuajankohtaa vanhemmalla tekniikalla. Myös tulosten yleistettävyys koskemaan kaikkia KEO:ja on ongelmallista, koska aiemmin todetusti aineiston potilailla todettu optikusneuriitti eroaa ennusteeltaan muista KEO:ista.

Aineistossa ensikuvantamisen ja MS-taudin diagnoosin ajankohta oli analyysissä määritelty suurimmassa osasta tapauksissa vuosiluvun tarkkuudella, mistä johtuen arviot kuvantamisen ja diagnoosin viiveestä olivat suhteellisen karkeita. Tarkkuutta pidettiin kuitenkin riittävänä suurempien trendien havainnoimiseen, eivätkä ne liittyneet tämän opinnäytetyön pääasialliseen kysymyksenasetteluun.

4.4 MS-taudin kehittyvä kuva

4.4.1 Aktiivisuus ja eteneminen

Tämän opinnäytetyön aloittamisen jälkeen MS-tautia koskevissa määritelmässä on tapahtunut useita muutoksia. Ehkä merkittävimpänä on monikansallinen työryhmä julkaissut vuonna 2014 suosituksen multippeliskleroosin taudinkuvien päivittämisestä. Tähän suositeltiin selkeämmin liitettäväksi taudin aktiivisuus ja eteneminen. Aktiivisessa MS-taudissa määriteltiin ilmenevän pahenemisvaiheita tai MK:ssa havaittavia aktiivisia muutoksia (Gd-tehostuvat tai uudet/kasvavat T2-muutokset). SPMS:n ja PPMS:n, tapauksessa etenevä taudinkuva määriteltiin sellaiseksi, jossa ilmenee pahenemisvaiheista riippumaton pysyvä toimintakyvyn heikentymistä. Työryhmä katsoi määritelmistä olevan hyötyä mm. ennustetta, hoitopäätöksiä ja tutkimusasetelmia arvioitaessa. Samalla vahvistettiin KEO:n määritelmä. KEO:n merkitys on kuitenkin murroksessa, kun McDonaladin päivitettyillä kriteereillä voidaan todeta yhä useampi MS-tauti jo ensioireen yhteydessä. (Lublin ym. 2014.)

4.4.2 NEDA – No Evidence of Disease Activity

Beeta-interferonihoidon vasteen arvioimiseksi on kehitetty ns. Rio- ja Modified Rio-asteikot. (Río ym. 2009, Sormani ym. 2013). Näissä käytetään kriteereinä pahenemisvaiheiden ohella kuvantamismuutoksia ja toimintakyvyn laskua, joiden osalta sallitaan lievää aktiivisuutta. Asteikot on kuvattu tarkemmin taulukossa 4.

Taulukko 5. Beeta-interferonihoidon vasteen arvioimiseksi kehitetyt Rio- ja Modified Rio -asteikot Sormanin & De Stefanon (2013) mukaan.

Rio-pisteet (MK + relapsit + EDSS)	Modified Rio –pisteet (MK + relapsit)
--	---

Kriteerit	Muutos ensimmäisen vuoden aikana	Kriteerit	Muutos ensimmäisen vuoden aikana
MK = 0	≤ 2 aktiivista* MK-muutosta	MK = 0	≤ 4 uutta T2-muutosta
MK = 1	> 2 aktiivista* MK-muutosta	MK = 1	> 4 uutta T2-muutosta
Relapsit = 0	Ei relapseja	Relapsit = 0	Ei relapseja
Relapsit = 1	≥ 1 relapsia	Relapsit = 1	1 relapsi
		Relapsit = 2	≥ 2 relapsia
Toimintakyvyn lasku = 0	EDSS:n nousu < 1 pisteellä.	Toimintakyvyn lasku	Ei sisällytetty
Toimintakyvyn lasku = 1	EDSS:n nousu ≥ 1 pisteellä ainakin 6 kuukauden ajan.		
*Aktiiviset muutokset määritelty uusiksi tai laajeneviksi T2-muutoksiksi sekä Gd-tehostuviksi muutoksiksi ensimmäisen vuoden aikana.			

Sittemmin Sormani ym. (2014) ovat osoittaneet, että 75 % hoitojen vaikutuksesta toimintakyvyn laskuun selittyy niiden vaikutuksella MK-muutosten ilmaantumiseen, joka kyseisessä artikkelissa oli määritelty T2-muutosten ja aivotilavuuden laskun muutoksiksi. Aktiiviset MK-muutokset on myös suoraan yhdistetty heikompaan lyhyen ja keskipitkän aikavälin ennusteeseen. Aktiivisia MK-muutoksia ilman kliinisiä löydöksiä onkin pidetty ”subkliinisinä pahenemisvaiheina”. (Giovannoni ym. 2015.)

Tämän suuntaisten havaintojen vuoksi RRMS:n hoidon tavoitteissa on ollut siirtymistä kohti tiukempaa ”ei havaittavaa tautiaktiivisuutta”-tilaa (No Evidence of Disease Activity, NEDA). NEDA katsotaan saavutetuksi, kun taudissa ei ilmene pahenemisvaiheita, toimintakyvyn heikkenemistä tai aktiivisia MK-muutoksia. (Giovannoni ym. 2015.) NEDA:n ennusteellinen arvo on vahvistunut kliinisissä tutkimuksissa. NEDA:an on esitetty liitettävän neljänneksi kriteeriksi aivotilavuuden väheneminen (NEDA-4). On esitetty muitakin neljän kohdan kriteeristöjä, kuten MSDM (Multiple Sclerosis Decision Model), joka huomioi erityisesti kognitiiviset ja neuropsykologiset muutokset. (Giovannoni ym. 2017.) Myös MS-taudin Käypä hoito -suosituksessa (2015) kehoitetaan harkitsemaan lääkityksen tehostamista, jos MK:ssa nähdään useita uusia T2-muutoksia tai Gd-tehosteisia muutoksia, sekä huomioimaan kliininen kuva.

Ensisijaisena tavoitteena NEDA ei ole ongelmaton. Kriittikinä on mm. esitetty, että kaikki toimintakyvyn lasku ei välttämättä johdu tulehdusaktiivisuudella, vaan se voi osittain selittyä mm. tulehduksenjälkeisellä rappeumalla. NEDA:n tavoittelu voi myös johtaa aggressiivisempiin hoitoihin, mikä voi altistaa hoitojen haittavaikutuksille. (Giovannoni ym. 2015.) Lisäksi NEDA:n validointi ensisijaisena hoitotavoitteena on edelleen puutteellista (Giovannoni ym. 2017).

4.4.3 Aggressiivinen MS-tauti

Vaikeampien MS-tautitapauksien tunnistamisen on ajateltu olevan hyödyllistä hoidon suunnittelussa. Näitä taudinkuvia on kuvailtu termeillä erittäin aktiivinen, aggressiivinen tai maligni MS-tauti, mutta tarkkoja määritelmiä on pyritty luomaan vasta viime vuosina. Menon ym. (2013) määrittivät aggressiivisen MS-taudin seuraavasti: EDSS ≥ 6 viiden vuoden kuluessa diagnoosista, EDSS ≥ 6 neljäkymmeneen ikävuoteen mennessä tai SPMS:n toteaminen kolmen vuoden kuluessa RRMS-diagnoosista. Näillä määritelmillä aggressiivinen taudinkuva todettiin 4–14 %:ssa tapauksista.

Freedman & Rush (2016) käsittelevät katsausartikkelissaan näkemystä, jonka mukaan MS-taudin alkuvaiheessa on tulehduksen ja pahenemisvaiheiden luonnehtima ”aikaikkuna”, jolloin immunomodulaatiivisten hoitojen vaikuttavuus on suurimmillaan. Kirjoittajat esittävät, että tämän

ajan hyödyntämiseksi aggressiivista taudinkuvaa sairastavat tarvitsevat tehokkaampaa hoitoa. Kirjoittajien suositus uudeksi määritelmäksi on esitetty taulukossa 4.

Taulukko 4. Freedmanin & Rushin (2016) suositus aggressiivisen RRMS:n määritelmäksi.

Yksi tai useampi seuraavista kriteereistä	
1.	EDSS ≥ 4 viiden vuoden kuluessa taudin alkamisesta.
2.	Huono hoitovaste 1 vuoden kestoiselle immunomodulatiiviselle lääkähoidolle yhdellä tai useammalla valmistella (mutta ei lääkähaittojen vuoksi).
3.	Taudin aktiivisuus 1 vuoden kestoisesta immunomodulatiivisesta lääkityksestä huolimatta, mistä merkinä <ul style="list-style-type: none">• ≥ 2 vammauttavaa, epätäydellisesti palautunutta pahenemisvaihetta, tai• ≥ 2 MK:ta, joissa Gd-tehostuvia muutoksia tai uusia tai kasvavia T2-muutoksia.

Nämä käsitykset nähdään myös MS-taudin Käypä hoito -suosituksessa (2015), jossa suositellaan hoidon aloittamista toisen linjan lääkityksillä vaikeimmille tautimuodoille. Nämä määrittellään esimerkiksi sellaisiksi, joissa MK:ssa nähdään hyvin kookkaita tai runsaita Gd-tehosteisia muutoksia, muutoksia nähdään aivorungossa tai selkäytimessä tai pahenemisvaiheista seuraa huomattavaa invaliditeettia.

4.4.4. Tulevaisuuden hoidot

Farmakogenomiikan menetelmillä on pyritty tunnistamaan biomarkkereita lääkkeiden tehon tai sopivuuden ennustamiseksi yksittäisten potilaiden kohdalla. Vaikka viime vuosina saavutettu lupaavia tutkimustuloksia, käytännössä neurologeilla ei vielä ole luotettavia menetelmiä lääkeaineiden tehon ennustamiseen, vaan hoidon valinta tapahtuu hoitokokeiluilla, joissa suositetaan turvallisemmiksi todettuja lääkeaineita. Farmakogenomiikalla on toivottu pystyttävän kartoittamaan myös etenevien tautimuotojen mekanismeja uusien hoitojen kehittämiseksi. (Grossman ym. 2017.)

MS-taudin hoidossa on käytetty autologisia kantasolusiirteitä. Tästä on kuvattu lupaavia tuloksia laajassa 25 keskuksen seurantatutkimuksessa, mutta hoidon tehokkuuden ja turvallisuuden tutkimiseksi tarvitaan kuitenkin satunnaistettuja ja kontrolloituja tutkimuksia. (Muraro ym. 2017).

4.5 Jatkotutkimus

Aineiston 79 potilaasta on tätä opinnäytetyötä varten analysoitu vain 24 tapausta. Laajentamalla tutkimusta koskemaan esimerkiksi paperisena arkistoituja tutkimuksia tai analysoimalla MK:ia esimerkiksi volumetrisesti voisi antaa lisätietoa sekä vahvempaa tilastollista tukea esitetyille johtopäätöksille. Lisäksi voisi olla mahdollista saada lisätietoa kuvantamismuutosten vaikutuksesta aktiivisen MS-taudin riskiin. Kirjallisuudessa on julkaistu tuloksia, joiden pohjalta on suositeltu immunomodulatiivisten hoitojen käyttöä valikoiduilla KEO-potilailla. Mikäli käytäntö yleistyy, voi lisätutkimus olla aiheellista hoidosta hyötyvien KEO-potilaiden tunnistamiseksi. Erilaisten MK-löydösten merkitys korostuu jatkotutkimuksessa myös arvioitaessa näitä osana yhdistettyjä kriteerejä hoitovasteen mittareina.

5. LÄHTEET

Aronen HJ, Niemi PT, Dean PB. Kuvantamisessa käytettävät kontrastiaineet. Kliininen radiologia. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2017 [päivitetty 27.10.2016, viitattu 14.7.2017]. www.oppiporssi.fi. Artikkelin nimi: krd01501.

Brex PA, Ciccarelli O, O’Riordan J, Sailer M, Thompson AJ, Miller DH. A longitudinal study of abnormalities on MRI and disability from multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2002;346:158-64.

CHAMPS study group. Interferon beta-1a for optic neuritis patients at high risk for multiple sclerosis. *Am J Ophthalmol* 2001 Oct;132(4):463-71.

Comi G, Martinelli V, Rodegher M, Moiola L, Bajenaru O, Carra A, Elovaara I, Fazekas F, Hartung HP, Hillert J, King J, Komoly S, Lubetzki C, Montalban X, Myhr KM, Ravnborg M, Rieckmann P, Wynn D, Young C, Filippi M, for the PreCISe study group. Effect of glatiramer acetate on conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndrome (PreCISe study): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009;374:1503-11.

Di Perri C, Dwyer MG, Wack DS, Cox JL, Hashmi K, Saluste E, Hussein S, Schirda C, Stosic M, Durfee J, Poloni GU, Nayyar N, Bergamaschi R, Zivadinov R. Signal abnormalities on 1.5 and 3 Tesla brain MRI in multiple sclerosis patients and healthy controls. A morphological and spatial quantitative comparison study. *Neuroimage* 2009;47(4):1352-62.

Dobson R, Ramagopalan S, Giovannoni G. The effect of gender in clinically isolated syndrome (CIS): a meta-analysis. *Mult Scler* 2012;18(5):600-4.

FDA approves new drug to treat multiple sclerosis. Maryland: U.S. Food and Drug Administration 2017 [julkaistu 29.3.2017, haettu 14.7.2017]. <https://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm549325.htm>.

Filippi M, Rocca MA, Ciccarelli O, De Stefano N, Evangelou N, Kappos L, Rovira A, Sastre-Garriga J, Tintorè M, Frederiksen JL, Gasperini C, Palace J, Reich DS, Banwell B, Montalban X, Barkhof F; MAGNIMS Study Group. MRI criteria for the diagnosis of multiple sclerosis: MAGNIMS consensus guidelines. *Lancet Neurol* 2016;15(3):292-303.

Fisniku LK, Brex PA, Altmann DR ym. Disability and T2 MRI lesions: a 20-year follow-up of patients with relapse onset of multiple sclerosis. *Brain* 2008;131:808-17.

Freedman MS, Comi G, De Stefano N, Barkhof F, Polman CH, Uitdehaag BM, Lehr L, Stubinski B, Kappos L. Moving toward earlier treatment of multiple sclerosis: Findings from a decade of clinical trials and implications for clinical practice. *Mult Scler Relat Disord*. 2014;3(2):147-55.

Ghezzi A, Torri V, Zaffaroni M. Isolated optic neuritis and its prognosis for multiple sclerosis: A clinical and paraclinical study with evoked potentials, CSF examination and brain MRI. *Ital J Neurol Sci* 1996;17(5):325-32.

Ghezzi A, Martinelli V, Rodegher M, Zaffaroni M, Comi G. The prognosis of idiopathic optic neuritis. *Neurol Sci*. 2000;21(4 suppl 2):865-9. Grossman I, Knappertz V, Laifenfeld D, Ross C, Zeskind B, Kolitz S, Ladkani D, Hayardeny L, Loupe P, Laufer R, Hayden M. Pharmacogenomics

strategies to optimize treatments for multiple sclerosis: Insights from clinical research. *Prog Neurobiol* 2017;152:114-130

Giovannoni G, Turner B, Gnanapavan S, Offiah C, Schmierer K, Marta M. Is it time to target no evident disease activity (NEDA) in multiple sclerosis? *Mult Scler Relat Disord* 2015;4(4):329-33.

Giovannoni G, Tomic D, Bright JR, Havrdová E. "No evident disease activity": The use of combined assessments in the management of patients with multiple sclerosis. *Mult Scler J*, julkaistu verkossa 6.4.2017.

Kappos L, Bar-Or A, Cree B, Fox R, Giovannoni G, Gold R, Vermersch P, Arnould S, Sidorenko T, Wolf C, Wallstroem E, Dahlke F. Efficacy and safety of siponimod in secondary progressive multiple sclerosis - Results of the placebo controlled, double-blind, Phase III EXPAND study. *ECTRIMS Online Library* 2016 [päivitetty 16.9.2016, viitattu 7.8.2017]. onlinelibrary.ectrims-congress.eu. Artikkelin ID: 147077.

Kingwell E, van der Kop M, Zhao Y, Shirani A, Zhu F, Oger J, Tremlett H. Relative mortality and survival in multiple sclerosis: findings from British Columbia, Canada. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012;83(1):61-6.

Koch-Henriksen N, Sørensen PS. The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology. *Lancet Neurol* 2010;9(5):520-32

Kupersmith MJ, Alban T, Seiffer B, Lefton D. Contrast-enhanced MRI in acute optic neuritis: relationship to visual performance. *Brain* 2002;125(pt 4):418-22.

Lammentausta, Eveliina. Magneettikuvaus. *Kliininen radiologia*. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2017 [päivitetty 27.10.2016, viitattu 14.7.2017]. www.oppiportti.fi. Artikkelin ID: krd01406.

Lechner-Scott J, Kappos L, Hofman M, Polman CH, Ronner H, Montalban X, Tintoré M, Frontoni M, Buttinelli C, Amato MP, Bartolozzi ML, Versavel M, Dahlke F, Kapp JF, Gibberd R. Can the Expanded Disability Status Scale be assessed by telephone? *Mult Scler* 2003;9(2):154-9.

Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sørensen PS, Thompson AJ, Wolinsky JS, Balcer LJ, Banwell B, Barkhof F, Bebo B Jr, Calabresi PA, Clanet M, Comi G, Fox RJ, Freedman MS, Goodman AD, Inglese M, Kappos L, Kieseier BC, Lincoln JA, Lubetzki C, Miller AE, Montalban X, O'Connor PW, Petkau J, Pozzilli C, Rudick RA, Sormani MP, Stüve O, Waubant E, Polman CH. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology*. 2014;83(3):278-86.

McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung H-P, Lublin FD, McFarland HF, Paty DW, Polman CH, Reingold SC, Sandberg-Wollheim M, Sibley W, Thompson A, van den Noort S, Weinshenker BY, Wolinsky JS. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001;50(1):121-7.

Menon S, Shirani A, Zhao Y, Oger J, Traboulsee A, Freedman MS, Tremlett H. Characterising aggressive multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013;84(11):1192-8.

Minneboo A, Barkhof F, Polman CH, Uitdehaag BMJ, Knol DL, Castelijns JA. Infratentorial lesions predict long term disability in patients with initial findings suggestive of multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2004;61: 217-21.

MS-tauti. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Neurologinen Yhdistys ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2015 [julkaistu 16.12.2015, viitattu 16.06.2017]. www.kaypahoito.fi. Artikkelin hoi36070.

Muraro PA, Pasquini M, Atkins HL, Bowen JD, Farge D, Fassas A, Freedman MS, Georges GE, Gualandi F, Hamerschlag N, Havrdova E, Kimiskidis VK, Kozak T, Mancardi GL, Massacesi L, Moraes DA, Nash RA, Pavletic S, Ouyang J, Rovira M, Saiz A, Simoes B, Trnený M, Zhu L, Badoglio M, Zhong X, Sormani MP, Saccardi R; Multiple Sclerosis–Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation (MS-AHSCT) Long-term Outcomes Study Group. Long-term Outcomes After Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol* 2017;74(4):459-469.

Optic Neuritis Study Group. The 5-year risk of MS after optic neuritis. Experience of the optic neuritis treatment trial. *Neurology* 1997;49(5): 1404-13.

Optic Neuritis Study Group. Neurologic impairment 10 years after optic neuritis. *Arch Neurol* 2004;61:1386-9.

O’Riordan JI, Thompson AJ, Kingsley DPE, MacManus DG, Kendall BE, Rudge P, McDonald WI, Miller DH. The prognostic value of the brain MRI in clinically isolated syndromes of the CNS. *Brain* 1998;121:495-503.

Polman C, Kappos L, Freedman MS, Edan G, Hartung HP, Miller DH, Montalbán X, Barkhof F, Selmaj K, Uitdehaag BM, Dahms S, Bauer L, Pohl C, Sandbrink R. Subgroups of the BENEFIT study: risk of developing MS and treatment effect of interferon beta-1b. *J Neurol* 2008;255:480–7.

Río J, Castelló J, Rovira A, Tintoré M, Sastre-Garriga J, Horga A, Nos C, Comabella M, Aymerich X, Montalbán X. Measures in the first year of therapy predict the response to interferon beta in MS. *Mult Scler* 2009;15(7):848-53.

Ruutiainen J, Tienari P. MS-tauti ja muut demyelinaatiosairaudet. Kirjassa: Neurologia, toimittaneet Soinila S, Kaste M, Somer H. Duodecim 2006, s. 379–94.

Sormani MP, De Stefano N. Defining and scoring response to IFN- β in multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol* 2013;9(9):504-12.

Sormani MP, Río J, Tintoré M, Signori A, Li D, Cornelisse P, Stubinski B, Stromillo M, Montalbán X, De Stefano N. Scoring treatment response in patients with relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler* 2013;19(5):605-12.

Sormani MP, Arnold DL, De Stefano N. Treatment effect on brain atrophy correlates with treatment effect on disability in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2014;75(1):43–9.

Sumelahti M-L, Tienari PJ, Wikström J, Palo J, Hakama M. Regional and temporal variation in the incidence of multiple sclerosis in Finland 1979–1993. *Neuroepidemiology* 2000;19:67-75.

Swanton JK, Fernando KT, Dalton CM, Miskiel KA, Altmann DR, Plant GT, Thompson AJ, Miller DH. Early MRI in optic neuritis: The risk for disability. *Neurology* 2009;72(6):542-50.

Tienari, Pentti. MS-tauti. Lääkärin käsikirja. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2017 [päivitetty 24.2.2016, viitattu 16.6.2017]. www.terveysportti.fi. Artikkel: ykt00913.

Tintoré M, Rovira A, Río J, Nos C, Grive E, Tellez N, Pelayo R, Comabella M, Montalban X. Is optic neuritis more benign than other first attacks in multiple sclerosis? *Ann Neurol* 2005;57(2):210-5.

Tintoré M, Rovira A, Río J, Nos C, Grivé E, Téllez N, Pelayo R, Comabella M, Sastre-Garriga J, Montalban X. Baseline MRI predicts future attacks and disability in clinically isolated syndromes. *Neurology* 2006;67:968-72.

Tintoré M, Rovira À, Río J, Otero-Romero S, Arrambide G, Tur C, Comabella M, Nos C, Arévalo MJ, Negrotto L, Galán I, Vidal-Jordana A, Castelló J, Palavra F, Simon E, Mitjana R, Auger C, Sastre-Garriga J, Montalban X. Defining high, medium and low impact prognostic factors for developing multiple sclerosis. *Brain* 2015;138:1863-74.

Wood R, Bassett K, Foerster V, Spry C, Tong L. 1.5 Tesla Magnetic Resonance Imaging Scanners Compared with 3.0 Tesla Magnetic Resonance Imaging Scanners: Systematic Review of Clinical Effectiveness. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health 2011 [julkaistu 29.1.2011, viitattu 16.7.2017]. www.cadth.ca.